

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 9/50, 47/38		A1	(11) 国際公開番号 <b>WO97/03656</b>
			(43) 国際公開日 1997年2月6日(06.02.97)
(21) 国際出願番号  (22) 国際出願日  (30) 優先権データ 特願平7/206726	PCT/JP96/02028 1996年7月19日(19.07.96) 1995年7月21日(21.07.95)	JP	(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP)			(81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) 発明者 ; よび (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 中上博秋(NAKAGAMI, Hiroaki)[JP/JP] 山尾忠直(YAMAO, Tadanao)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) 船田有生(FUNADA, Ario)[JP/JP] 〒428 静岡県榛原郡金谷町金谷河原588 第一製薬株式会社 生産技術研究所 製剤技術センター内 Shizuoka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: GRANULAR PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称 粒状製剤及びその製造法

## (57) Abstract

A granular preparation comprising grains which have been prepared by granulating a drug powder with an oily low-melting powdery/granular material in a molten state and melt-coating the grains with a hydrophobic, oil-absorbent polymer compound in the form of a fine powder optionally together with a filler in the form of a fine powder, and a method for producing the same. The preparation does not solidify even under humid and hot conditions and the bitterness of the drug can be effectively masked thereby.

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

本発明は薬物粉体と粉粒状の油性低融点物質とを溶融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で吸油性の高分子化合物を所望により微粉状の賦形剤と共に溶融コーティングによりコーティングした粒状製剤及びその製造法に関し、湿熱条件下でも固結せず、かつ薬物の苦みも効果的にマスク可能な粒状製剤を提供することができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL アルバニア	DE ドイツ	L1 リヒテンシュタイン	PL ポーランド
AM アルメニア	DK デンマーク	LC セントルシア	PT ポルトガル
AT オーストリア	EES エストニア	LK スリランカ	RO ルーマニア
AU オーストラリア	ESS スペイン	LR リベリア	RU ロシア連邦
AZ アゼルバイジャン	FIR フィンランド	LS レソト	SDE スーダン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR フランス	LT リトアニア	SWE デンマーク
BB ベルバドス	GA ガボン	LU ルクセンブルグ	SG シンガポール
BE ベルギー	GB イギリス	LV ラトヴィア	SI スロベニア
BF ブルガリア・ファソ	GE グルジア	MC モナコ	SK スロヴァキア
BG ブルガリア	GN ギニア	MD モルドバ共和国	SN セネガル
BJ ベナン	GR ギリシャ	MG マダガスカル	SZ スワジ兰
BR ブラジル	HU ハンガリー	MK マケドニア旧ユーゴスラ	TG チャド
BY ベラルーシ	IE アイルランド	VI ヴィア共和国	TG トーゴ
CA カナダ	IL イスラエル	ML マリ	TJ タジキスタン
CF 中央アフリカ共和国	IST アイスランド	MN モンゴル	TM トルクメニスタン
CG コンゴ	IT イタリア	MR モーリタニア	TR トルコ
CH スイス	JPN 日本	MW マラウイ	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボアール	KE ケニア	MX メキシコ	UA ウクライナ
CM カメルーン	KGS キルギスタン	NE ニジェール	UG ウガンダ
CN 中国	KGP 朝鮮民主主義人民共和国	NL オランダ	US アメリカ合衆国
CU キューバ	KR 大韓民国	NO ノールウェー	UZ ウズベキスタン
CZ チェコ共和国	KZ カザフスタン	NZ ニュー・ジーランド	VN ヴィエトナム

明細書  
粒状製剤及びその製造法

技術分野

本発明は湿熱条件下でも固結せず、且つ薬物の不快な味もマスク可能な粒状製剤に関する。

背景技術

医薬品において錠剤やカプセル剤など種々の剤形が知られているが顆粒剤あるいは細粒剤などの粒状製剤の果たす役割は大きい。すなわち、投薬の際、投与量を自由に変えることができることに加え、特に小児や老人の服用性及びコンプライアンスの向上において極めて重要である。そして、近年患者の高齢化が急速に進む中でその需要は増加している。

一方、粒状製剤であっても不快な味を有する薬物が含まれる場合においては必ずしも服用しやすい製剤とはなり得ない。これらの問題点を解決するため種々の製剤学的工夫がなされている。一般に最も多く用いられる製剤手法としてワックスや水不溶性高分子など口中で溶解しないコーティング剤を粒状物表面にコーティングする方法がある。この場合、従来はコーティング剤を有機溶媒に溶解させてスプレーコーティングを施す方法が用いられてきた。しかしながら有機溶媒を使用することは作業者への衛生上の悪影響、環境汚染及び製剤中への残留など問題点が多い。このため最近ではコーティング剤を可塑剤と共に水に分散させてコーティングを施す方法が見いだされ広く用いられるようになった。しかし、この方法もまた水に不安定な物質には不適当であり、更に水易溶性の薬物に適用した場合、薬物がコーティング液に溶けやすいため、コーティング時の粒状物同士の付着による凝集物の発生や被膜形成不良等の欠点を有する。またスプレーコーティングの場合、コーティング速度や温度等、製造条件の変動要因が多いため常に一定品質の製剤を得るための精度の高い条件管理が必要となる。

これとは別に苦味のマスキングを目的として油性物質であるモノステアリン酸グリセリンエステルを低融点物質として使用し、これを微粉状薬物とあるいは微

粉状の賦形剤及び薬物と溶融造粒を行い、得られた粒状物をタルクのみをコーティング剤として溶融コーティングを行う方法があるが、該製法によって得られた粒状物は湿熱条件化に暴露させると経時的に固結する傾向があることがわかった。

一般に、油性物質を含有する造粒品を油性物質の融点以下の温度下に保存すると固結することが知られており（脇山尚樹、ファーム テック ジャパン（Pharm Tech Japan.），vol 10. p819(1994)）、このような粒状物の固結に及ぼす造粒品の物性として造粒品の粒子径、油性物質含有量などが報告されている。このような粒状製剤の凝集抑制法及び固結の防止法として微粉添加剤の少量添加が報告されているが〔P. ヨーク、ジャーナル オブ ファーマシューティカル サイエンス(P. York. J. Pharm. Sci.), 64, 1216-1221(1975)、S. ダウッドバーイ及びC.T. ローデス、ドラッグ デベロップメント アンド インダストリアル ファーマシー(S. Dawoodbhui and C. T. Rhodes, Drug Dev. Ind. Pharm.), 16, 2409-2429(1990)。G. ゴールドら(G. Gold et al.) J. Pharm. Sci., 57, 667-671(1968)〕、逆に、油性物質含有造粒品の系においてはこの微粉添加剤の少量添加は流動性を低下させ、固結を増大させるという特異的現象が報告されている（脇山尚樹、同上文献）。

本発明は、湿熱条件下でも固結せず、かつ薬物の苦みも効果的にマスク可能な粒状製剤を提供することを目的とする。

### 発明の開示

本発明は薬物粉体と粉粒状の油性低融点物質とを溶融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で吸油性の高分子化合物を所望により微粉状の賦形剤と共に溶融コーティングによりコーティングした粒状製剤及びその製造法に関する。

本発明において使用される油性低融点物質としては、融点が30～100℃、より好ましくは、50～80℃の油性物質であればよく、その例としてはモノステアリン酸グリセリンエステル、アセチル化グリセリンモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、パルミチン酸ヘキサデシル、ステアリン酸オクタデシル等のエステル類、カルナウバロウ、ミツロウなどのロウ類、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、硬化油、木ロウ、カカオ脂などの油

脂類等を、好ましくはモノステアリン酸グリセリンエステルをあげることができる。

該油性低融点物質の粒子径としては、通常  $850 \sim 100 \mu\text{m}$  のものが好適に使用されるが、造粒目的、即ち、得られる粒状製剤の種類によりその粒子径は異なる。例えば、顆粒を目的とするならば粒子径  $850 \sim 360 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $700 \sim 350 \mu\text{m}$  のものを使用すればよく、又、細粒を目的とするならば  $250 \sim 100 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $200 \sim 110 \mu\text{m}$  のものを使用すればよい。

尚、参考例及び実施例以外の本明細書の記載において、「粒子径」という場合は、平均粒子径を意味する。

このような油性低融点物質の使用量は最終的に得られる粒状製剤 1 重量部において、通常  $0.01 \sim 0.5$  重量部、好ましくは  $0.05 \sim 0.3$  重量部使用すればよい。

本発明において使用される薬物としては、特に制限はないが、一般的には本発明の性質及び目的上苦味を有する薬物が好適に使用され、その具体例としては、ネフィラセタム、レボフロキサシン、エカバピド等を挙げることができる。

このような薬物の粒子径については、通常  $50 \mu\text{m}$  以下、好ましくは  $10 \sim \text{数} \mu\text{m}$  のものが使用され、その使用量は、最終的に得られる粒状製剤 1 重量部において通常  $0.01 \sim 0.5$  重量部使用される。該薬物を前記油性低融点物質と溶融造粒により造粒する過程においては、所望によりトウモロコシデンプン、乳糖、タルク等の賦形剤を用いて造粒してもよく、これらの賦形剤の粒子径は通常  $50 \mu\text{m}$  以下、又その使用量は適量を、一般的には得られる粒状製剤 1 重量部において  $0.02 \sim 0.3$  重量部程度である。

本発明における溶融造粒とは、上記の如き油性低融点物質を中心核としてそのまわりに薬物や賦形剤の粉体を該低融点物質の熱により融解する時に生じる粘着性を利用して流動下均一に付着させ单核状の粒状物を製造する方法をいう（「粒子設計と製剤技術」 130～132 頁、平成 5 年 10 月 30 日（株）薬業時報社発行）。該溶融造粒は次のようにして行なわれる。即ち、上記の如き微粉状の油性低融点物質と薬物粉体並びに所望により上記の如き賦形剤とを混合し、得られる混合物を前記油性低融点物質の融点以上の温度に加熱しながら流動攪拌し、次

いで冷却することにより薬物や賦形剤を油性低融点物質のまわりに均一に付着させ、次いで融点以下に冷却することにより単核状の粒状物を製造することができる。

上記の如き溶融造粒における加熱温度は、一般的には油性低融点物質の融点よりも5～45°C程度高い温度であり、又、造粒時間は、使用する原材料や製造スケールによっても異なるが、1～10kg程度の製造スケールにおいては通常10～30分間である。

このようにして得られた粒状物に、微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物並びに所望によりタルク等の賦形剤の微粉を溶融コーティングによりコーティングすることにより目的の粒状製剤とすることができます。

ここで、該高分子化合物の疎水性とは、具体的には水よりも油になじむ性質を意味し、このような性質を持った物質は、水に溶けにくいが、油や無極性溶媒には溶けやすくなる。一方、吸油性とは、具体的には油を選択的に吸收、膨潤する性質を意味する。

上記の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物としては、エチルセルロース等のセルロース誘導体をあげることができ、その粒子径については、通常10μm以下のものが使用され、その使用量は最終的に得られる粒状製剤1重量部において、0.0001～0.5重量部程度、好ましくは0.001～0.1重量部である。

又、上記の溶融コーティングにおいて、所望により添加される賦形剤の粒子径は、通常50μm以下、又その使用量は適量、一般的には得られる粒状物1重量部において0.1～0.5重量部程度である。

本発明における溶融コーティングとは、溶融造粒にて製した粒状物と微粉状のコーティング剤とを混合しこれを流動下油性低融点物質の融点以上に加熱して油性低融点物質を融解、粒状物の表面上に溶出させ、その付着力を利用してコーティング剤を粒状物のまわりに付着させて被覆層を形成させることをいう（「粒子設計と製剤技術」132～134頁平成5年10月30日（株）薬業時報社発行）。

本発明においては、溶融コーティングは次のようにして行えばよい。即ち、上記の如き溶融造粒にて製した粒状物と微粉状の疎水性で吸油性の高分子化合物及び所望により微粒状の賦形剤とを混合し、流動下、転動下、或いは攪拌下、使用

した油性低融点物質の融点以上の温度で加熱して造粒することにより前記高分子化合物を粒状物のまわりに付着させることができ、最終的に油性低融点物質及び高分子化合物、所望により賦形剤からなる被覆層を形成させることができる。

該溶融コーティングにおける加熱条件及び造粒時間は溶融造粒のそれと同じで十分な効果を期待することができる。

溶融コーティング終了後、冷却すれば目的とする粒状製剤を得ることができる。

尚、本発明において使用される各種の粉体を製造するには、ボールミルやジェットミル等の通常の微粉碎法に従って微粉化し、これを、目的の孔径を有する篩を用いて篩過すればよい。

このようにして得られた粒状製剤は適当な孔径を有する篩を用いて篩過し、より均一な粒子径の粒状製剤とすることができます。

かくして得られる粒状製剤は、適当な流動化剤及び／又はコーティング剤と混合すれば、一層好ましい固結防止効果を期待することができる。流動化剤としては、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム及びそれらの混合物等を、又、コーティング剤としては、酸化チタン、酸化マグネシウム及びそれらの混合物等をあげることができる。これら流動化剤及び／又はコーティング剤は、上記の如く混合して得られる最終粒状製剤の全量において、通常、1%～5%程度使用される。該流動化剤又はコーティング剤の粒子径については、市販のものの粒子径を使用すれば十分であるが、通常、0.001～75μm程の範囲から適宜選択すればよい。

### 発明を実施するための最良の形態

次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

#### 参考例 1

流動層造粒機（グラット WSG-5 型）にネフィラセタム（平均粒子径：50μm以下）1.2kg、タルク（粒子径：100μm以下）1.08kg、乳糖（粒子径：250μm以下）0.534kg、トウモロコシデンプン（粒子径：125μm以下）0.27kg、モノステアリン酸グリセリン（平均粒子径100～200μm）0.846kgを入れ吸気温度90℃で加熱流動させながら造粒した後冷

却し、 $500\text{ }\mu\text{m}$ の篩にて篩過し、粒状物（細粒剤）を得た。この粒状物 3. 27.5 kgをタルク（粒子径：前記と同じ）1. 650 kgとともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度 90°Cで加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着（即ち、溶融コーティング）した後（約 20 分）、ダンパー操作により熱風を室内空気に変え試料温度を 40°Cまで冷却した粒状物（細粒剤）を得た。

### 実施例 1

参考例 1 で得た溶融コーティング前の粒状物にタルクの一部をエチルセルロース（平均粒子径： $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下）に代えてなるコーティング剤の該エチルセルロース量を 2～50 重量%まで変化させて調製したものを用意し、参考例 1 と同様の方法で溶融コーティングして粒状物（細粒剤）を得た。

粒状物につき固結試験、口中マスキング試験及び溶出試験（T 75%）を行った。固結試験は肉眼によって評価した（表 1）。

表 1 中、+は固結を、±は一部固結を、-は固結なしを示す。

表 1 ネフィラセタム細粒の固結におけるエチルセルロース添加量の影響（1ヶ月）

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%					
	参考例 1	実施例 1A	実施例 1B	実施例 1C	実施例 1D	実施例 1E
	0	2	5	10	20	50
25°C 75%*	-	-	-	-	-	-
30°C 92%*	±	-	-	-	-	-
40°C 75%*	+	-	-	-	-	-
50°C	+	-	-	-	-	-

\* : 湿度

表 1 から明らかなようにエチルセルロースを添加した場合には、その添加量の増加にかかわらず粒状製剤のブロッキングの防止効果が認められた。

口中マスキング試験は試料 0.75 g を口中に含み苦味を感じるまでの時間を測定し（N = 6）、平均値を示した（かっこ内は最低値と最高値を示す）。溶出試験は日局一般試験法溶出試験法第 2 法により行い、水を使用して試験開始後、

2、5、10、15、20、30、40、60分までの試験液をサンプリングし、  
ネフィラセタムの吸光度を測定し、その溶出率75%に達する時間(T75%)  
を計算により求めた(表2)。

表2 ネフィラセタム細粒のマスキング時間及び溶出時間(T75%)

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%			
	参考例1	実施例1A	実施例1B	実施例1C
	0	2	5	10
マスキング時間 (秒)	20 (15~24)	25.1 (19~31)	27.5 (20~36)	29.6 (20~38)
溶出時間(分) (T75%)	7.2	7.5	7.7	8.9

  

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%	
	実施例1D	実施例1E
	20	50
マスキング時間 (秒)	28.0 (18~35)	27.5 (15~35)
溶出時間(分) (T75%)	13.0	13.2

表2に示すようにエチルセルロースの添加量を増加するとマスキング時間は徐々に増加する。一方、溶出時間(T75%)については添加量が10%までは無添加の試料と大きな変化はないが添加量が10%を越すと増加する傾向があった。

### 実施例2

実施例1Aで得られた粒状製剤988gをタルク及び軽質無水ケイ酸の混合物(混合比9:1 w/w)12gとよく混合し、流動化剤混合製剤を得た。

### 参考例2

流動層造粒機(FLO-5型)にレボフロキサシン(平均粒子径:20μm以下)0.6kg、タルク1.5kg、乳糖1.176kg、モノステアリン酸グリセリン(平均粒子径100~200μm)0.924kgを入れ吸気温度90°Cで加熱流動させながら造粒した後冷却し、500μmの篩にて篩過し、粒状物(細粒剤)を得た。この粒状物3.5kgをタルク1.5kgとともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度90°Cで加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着(溶融コーティング)した後(約15分)、ダンパー操作により熱風を室内空気に変え試料温度を40°Cまで冷却した粒状物(細粒剤)を得た。尚、使用したタルク及び乳糖の粒子径は参考例1と同じにした。

### 実施例3

参考例2で得た溶融コーティング前の粒状物にタルクの一部をエチルセルロース(粒子径:10μm以下)に代えてなるコーティング剤の該エチルセルロース量を11.7重量%としたものを用意し、参考例2と同様の方法で溶融コーティングして粒状物(細粒剤)を得た。

得られた粒状物につき口中マスキング試験及び溶出試験(T75%)を行い、苦味を感じるまでの時間の最低値及び最高値を示し(表3)、又、溶出率75%に達する時間を示した(表3)。

表3 レボフロキサシン細粒のマスキング時間  
及び溶出時間 (T 75 %)

	エチルセルロースのコーティング剤中の重量%	
	参考例 2	実施例 3
	0	11.7
マスキング時間 (秒)	20~40	30~50
溶出時間 (分) (T75%)	4.3	7.4

#### 実施例 4

実施例 3 で得られた粒状製剤 967 g を軽質無水ケイ酸及びタルク混合物（混合比：10 : 1 w/w、混合物の平均粒子径：50 μm以下）33 g と混合し、流動化剤混合製剤を得、びん詰めとした。

得られたびん詰め製剤につき以下の固結試験を行った。結果を表4に示した。

#### 固結試験方法

試料 20 g を5号規格瓶に入れ、びん詰め製剤とし、任意の環境で静置保存する。保存後のびん詰め製剤を室温まで自然冷却（室温1時間以上）した後、びんを静かに回転させ、びんを逆さにする。このとき、試料がびん内に残留する場合を+（固結あり）、試料の残留はないが排出した試料に凝集物を認める場合を±（一部固結）、残留及び凝集物を認めない場合を-（固結なし）とした。

表4 レボフロキサシン細粒の  
固結試験結果

	エチルセルロースの コーティング剤中の 重量%	
	参考例 2	実施例 4
	0	11.7
40 °C、1ヶ月	+	-
50 °C、2週間	+	-
60 °C、1週間	+	-

#### 実施例 5

実施例 3 で得られた粒状製剤 959.5 g を酸化チタン及び軽質無水ケイ酸（混合比； 20.5 : 20 w/w、混合物の平均粒子径： 50 μm 以下） 40.5 g と混合し、流動化剤およびコーティング剤混合製剤を得、びん詰めとし、固結試験を行った。結果を表 5 に示した。

表 5 レボフロキサシン細粒の  
固結試験結果

	実施例 5
40 °C、2ヶ月	—
50 °C、2ヶ月	—
60 °C、1週間	—

#### 実施例 6

流動層造粒機（FLO-5型）にネフィラセタム（平均粒子径： 50 μm 以下） 1.2 kg、タルク 0.87 kg、乳糖 0.534 kg、トウモロコシデンプン（粒子径： 125 μm 以下） 0.27 kg、モノステアリン酸グリセリン（平均粒子径 100 ~ 200 μm） 0.846 kg、クロスカルメロースナトリウム（粒子径： 250 μm 以下） 0.12 kg を入れ吸気温度 90 °C で加熱流動させながら造粒した後冷却し、500 μm の篩にて篩過し、粒状物（細粒剤）を得た。この粒状物 3.2 kg をタルク 1.65 kg およびエチルセルロース（平均粒子径： 10 μm 以下） 0.035 kg とともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度 90 °C で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着（即ち、溶融コーティング）した後（約 20 分）、ダンパー操作により熱風を室内空気に変え試料温度を 40 °C まで冷却した粒状物（細粒剤）を得た。この粒子物 980 g を酸化チタン及び軽質無水ケイ酸の混合物（混合比： 15 : 5 w/w、混合物の平均粒子径： 50 μm 以下）と混合し、流動化剤及びコーティング剤混合製剤を得、そのうち 20 g を 5 号規格瓶に入れ、びん詰め製剤とした。尚、使用したタルク及び乳糖の粒子径は参考例 1 と同じにした。

得られたびん詰め製剤につき固結試験を行った。結果を表 6 に示した。

表 6 ネフィラセタム細粒の固結試験結果

	実施例 6
40 °C、湿度 75 %、1 カ月	—
30 °C、湿度 92 %、1 カ月	—
50 °C、2 カ月	—
60 °C、1 週間	—

### 産業上の利用可能性

本発明の粒状製剤は優れた固結の防止効果のみならず、口中における味のマスキング、薬物の溶出、外観、強度、安定性等の点でも優れた性質を有する。またその他にも以下の如き極めて有用な点を有する。

(1) 一般のマスキング粒状物の製造と比較して結合液やコーティング液を調製する必要がない上に製造時間が大幅に短縮でき、また複雑な条件設定を必要とせず簡単な装置によって一定な品質の製品を収率良く製造できる。

(2) 溶媒を使用しないため安全面、衛生面、公害面、製品中への残留等の危険性がなく更に薬物の安定性も損なうことがない。

(3) 油性低融点物質の粒度を変えることにより容易に製品の粒度をコントロールすることができる。例えば造粒時 150～250 μm のモノステアリン酸グリセリンを使用すると粒子径 250～500 μm の細粒剤が得られ、300～850 μm のモノステアリン酸グリセリンを使用すると粒子径 500～1400 μm の顆粒剤を得ることができる。

(4) 油性低融点物質及び疎水性で吸油性の高分子化合物の量あるいは賦形剤の種類及び量を調節することによりマスキング性や薬物の溶出性を自由にコントロールすることができる。

## 請求の範囲

1. 粉粒状の油性低融点物質と薬物粉体とを溶融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物を溶融コーティングによりコーティングした粒状製剤。
2. 粉粒状の油性低融点物質と薬物粉体とを溶融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物を溶融コーティングによりコーティングさせることを特徴とする粒状製剤の製造法。
3. 油性低融点物質が油脂類である請求の範囲第1項記載の粒状製剤。
4. 油脂類がモノステアリン酸グリセリンエステルである請求の範囲第3項記載の粒状製剤。
5. 疎水性で吸油性の高分子化合物がエチルセルロースである請求の範囲第1項記載の粒状製剤。
6. 薬物がネフィラセタムである請求の範囲第3項、第4項または第5項記載の粒状製剤。
7. 薬物がレボフロキサシンである請求の範囲第3項、第4項または第5項記載の粒状製剤。
8. 油性低融点物質の粒子径が $100\sim850\mu m$ である請求の範囲第1項、第3項、第4項、第5項、第6項及び第7項のいずれか1項記載の粒状製剤。
9. 薬物の粒子径が $50\mu m$ 以下である請求の範囲第8項記載の粒状製剤。
10. 粉粒状の油性低融点物質と薬物粉体とを溶融造粒により造粒した粒状物に微粉状の疎水性で且つ吸油性の高分子化合物を溶融コーティングによりコーティングした粒状製剤と流動化剤及び／又はコーティング剤との混合物。
11. 薬物がネフィラセタムで、油性低融点物質がモノステアリン酸グリセリンエステルで、疎水性で吸油性の高分子化合物がエチルセルロースで、流動化剤が軽質無水ケイ酸で、コーティング剤が酸化チタンである請求の範囲第10項記載の混合物。
12. 薬物がレボフロキサシンで、油性低融点物質がモノステアリン酸グリセリンエステルで、疎水性で吸油性の高分子化合物がエチルセルロースで、流動化

剤が軽質無水ケイ酸で、コーティング剤が酸化チタンである請求の範囲第10項  
記載の混合物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/02028

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/50, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/14-16, 9/50-9/64, A61K47/30-47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-91150, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), April 5, 1994 (05. 04. 94) (Family: none)	1 - 12
A	JP, 58-214333, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), December 13, 1983 (13. 12. 83) (Family: none)	1 - 12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search October 14, 1996 (14. 10. 96)	Date of mailing of the international search report October 22, 1996 (22. 10. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K9/50, A61K47/38

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K9/14-16, 9/50-9/64, A61K47/30-47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP、6-91150、A (第一製薬株式会社) 5. 4月. 1994 (05.04. 1994) (ファミリーなし)	1-12
A	JP、58-214333, A (第一製薬株式会社) 13. 12月1983 (12. 12. 83) (ファミリーなし)	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14. 10. 96	国際調査報告の発送日 22.10.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 後藤圭次 印	4C 7329

電話番号 03-3581-1101 内線 3454



US006217910B1

(12)

(12) **United States Patent**  
Nakagami et al.

(10) Patent No.: **US 6,217,910 B1**  
(45) Date of Patent: **Apr. 17, 2001**

(54) **GRANULAR PREPARATION AND PRODUCING PROCESS THEREOF**

(75) Inventors: Hiroaki Nakagami; Tadanao Yamao, both of Tokyo; Ario Funada, Shizuoka, all of (JP)

(73) Assignee: **Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo (JP)**

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/000,346**

(22) PCT Filed: **Jul. 19, 1996**

(86) PCT No.: **PCT/JP96/02028**

§ 371 Date: **Apr. 28, 1998**

§ 102(e) Date: **Apr. 28, 1998**

(87) PCT Pub. No.: **WO97/03656**

PCT Pub. Date: **Feb. 6, 1997**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 21, 1995 (JP) ..... 7-206726

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> ..... **A61K 9/32**

(52) U.S. Cl. ..... **424/497; 424/490; 424/489**

(58) Field of Search ..... **424/490, 489, 424/494, 486, 487, 497**

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,169,645	12/1992	Shukla et al.
5,741,524 *	4/1998	Staniforth et al. .... 424/489

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

EP 0 263 083	4/1988 (EP) .	
58-214333	12/1983 (JP) .....	B01J/2/16
6-91150	4/1994 (JP) .....	B01J/2/02
WO 94 12157	6/1994 (WO) .	

**OTHER PUBLICATIONS**

**International Search Report.**

\* cited by examiner

*Primary Examiner—Thurman K. Page*

*Assistant Examiner—Blessing Fubara*

(74) Attorney, Agent, or Firm—Sughrue, Mion, Zinn Macpeak & Seas, PLLC

(57) **ABSTRACT**

A granular preparation comprising particles prepared by melt granulation of a powdered low-melting oily substance and a powdered medicine, the particles being coated with a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing high polymeric compound (if desired, together with a finely powdered diluent) by melt coating, and a producing process thereof. The preparation does not cake even under heat and humid conditions and is effective for masking bitterness of a medicine.

**14 Claims, No Drawings**

1

## GRANULAR PREPARATION AND PRODUCING PROCESS THEREOF

## TECHNICAL FIELD

This invention relates to a granular preparation which do not cake even under heat and humid conditions and in which an unpleasant taste of a medicine can be masked.

## BACKGROUND ART

Among various known dosage forms such as tablets and capsules, granular preparations such as granules and powders have a great role to play. That is, a granular preparation is of great advantage in that a dose can be varied freely, it is easy to take for children and the aged, and compliance can be improved. In view of the fast expanding number of the aged patients in recent years, the demand for granular preparations has been increasing.

On the other hand, even granular preparation is not always easy to take when they contain a medicine having an unpleasant taste. Various pharmaceutical techniques have been proposed to solve this problem. The most frequently used technique is to coat the surface of particles with a coating agent which does not dissolve in the mouth, such as wax or water-insoluble polymers. The coating agent of this type has been applied by spray coating in the form of a solution in an organic solvent. However, use of an organic solvent involves many problems, such as adverse influence on workers' health, environmental pollution, and remaining solvent in the preparation. Hence, a method of using an aqueous coating composition prepared by dispersing a coating agent in water together with a plasticizer has been developed and used extensively. However, this method is still unsuitable for those substances which are unstable against water. Besides, where the method is applied to a medicine easily soluble in water, the medicine is easily dissolved in the coating composition. As a result, the particles tend to adhere to each other during coating to form agglomerates, or a coating layer cannot be formed sufficiently. Further, where the coating composition is applied by spray coating, there are so many variable manufacturing conditions, such as coating speed, temperature, and the like. Therefore, highly precise process control is required in order to obtain preparation with a constant quality.

Apart from the above-mentioned coating technique, a melt coating method has been proposed for the purpose of masking bitterness, in which a finely powdered medicine is melt-granulated together with glycerol monostearate, which is an oily substance, with or without a finely powdered diluent, and the resulting particles are prepared by melt coating with a coating agent consisting solely of talc. It has turned out, however, that the particles prepared by this method tend to cake with time when exposed to heat and humid conditions.

It is known that, in general, particles containing an oily substance cake when stored at or below the melting point of the oily substance (see Wakiyama Naoki, *Pharm. Tech. Japan*, Vol. 10, p. 819 (1994)). It is reported said that such factors as the particle size and the oily substance content have influences on caking of the particles. As an approach to preventing granular preparations from agglomeration and caking, addition of a small amount of a finely powdered additive was proposed (see P. York, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 64, pp. 1216-1221 (1975)), S. Dawoodbhai and C. T. Rhodes, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 16, pp. 2409-2429 (1990), and G. Gold, et al., *J. Pharm. Sci.*, Vol. 57, pp. 667-671 (1968)). It has been reported, however, that the addition of a small

2

amount of a finely powdered additive to an oily substance-containing particle system induces a peculiar phenomenon that fluidity of the particles decreased, and further their caking increased (Wakiyama Naoki, *ibid*).

An object of the invention is to provide a granular preparations which does not cake even under heat and humid conditions and in which an unpleasant taste of a medicine can be masked.

## DISCLOSURE OF INVENTION

The invention relates to a granular preparation comprising particles prepared by melt granulation of a powdered low-melting oily substance and a powdered medicine, the particles being coated with a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound (if desired, together with a finely powdered diluent) by melt coating, and a producing process thereof.

The low-melting oily substance which can be used in the invention is not particularly limited as long as it is an oily substance having a melting point of 30 to 100°C, preferably 50 to 80°C. Examples of suitable low-melting oily substances include esters, such as glycerol monostearate, acetylated glycerol monostearate, sorbitan monostearate, hexadecyl palmitate, and octadecyl stearate; waxes, such as carnauba wax and bees wax; hydrocarbons, such as paraffin and microcrystalline wax; and fats and oils, such as hydrogenated oil, Japan wax, and cacao butter; with glycerol monostearate being preferred.

The low-melting oily substance having a particle size of 100 to 850 µm is usually used for preference, but a preferred particle size varies depending on the dosage form. For example, particles of 360 to 850 µm, preferably 350 to 700 µm, in a particle size are used for the preparation of granules; and particles of 100 to 250 µm, preferably 110 to 200 µm, in a particle size are used for the preparation of fine granules.

The terminology "particle size" as used herein except for Reference Examples and Examples is intended to mean an average particle size.

The low-melting oily substance is usually used in an amount of 0.01 to 0.5 part by weight, preferably 0.05 to 0.3 part by weight, per part by weight of the finally obtained granular preparation.

While the medicine for use in the present invention is not particularly limited, those having bitterness, such as Nefilacetam, Levofloxacin, Ecabapide, etc., are preferred to the object and effect of the present invention.

The medicine is used in a powdered form having a particle size of not greater than 50 µm, preferably several to 10 µm. The medicine is usually used in an amount of 0.01 to 0.5 part by weight per part by weight of the finally obtained granular preparation. When the medicine and the low-melting oily substance are granulated by a method of melt granulation, powdered diluents such as corn starch, lactose, and talc may be used in combination, if desired. In general, diluents having a particle size of not greater than 50 µm are used in an amount of about 0.02 to 0.3 part by weight per part by weight of the finally obtained granular preparation.

The terminology "melt granulation" as used herein is intended to mean a method in which mononuclear particles are prepared by adhering uniformly the powdered medicine (and the diluent if used) to the oily substance as a core with using the resulting stickiness from heat melting of the oily substance in a fluidized bed system (see *Ryushi Sekkei to Seizai Gijutsu*, pp. 130-132, Yakugyo Jihosha (Oct. 30, 1994)). More specifically, melt granulation is carried out by

mixing a finely powdered low-melting oily substance, a powdered medicine, and, if desired, a powdered diluent, agitating the mixed powder to make a fluidized powder bed while heating to a temperature at or above the melting point of the low-melting oily substance, followed by cooling to uniformly adhere the medicine and the diluent around the low-melting oily substance as a core, and cooling below the melting point to obtain mononuclear particles.

The heating temperature for melt granulation is usually about 5 to 45° C. higher than the melting point of the low-melting oily substance. The granulation time, though varying depending on the raw materials used and the scale of production, is usually 10 to 30 minutes in a production scale of about 1 to 10 kg.

The resulting particles are then coated with a coating agent comprising a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound and, if desired, fine powder of a diluent such as talc, by melt coating to obtain the granular preparation of the invention.

The term "hydrophobic" as used for the polymeric compound is intended to mean "being compatible with oil more than with water". Substances with such properties are almost insoluble in water but are easily soluble in oil or nonpolar solvents. The term "oil-absorbing" as used here means properties of absorbing oil selectively and swelling with oil.

Cellulose derivatives, such as ethyl cellulose, are included in the hydrophobic and oil-absorbing polymeric compounds. Those having a particle size of not greater than 10  $\mu\text{m}$  are usually used. The hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound is used in an amount of about 0.0001 to 0.5 part by weight, preferably 0.001 to 0.1 part by weight, per part by weight of the resulting granular preparation.

The diluent which may be used in melt coating usually has a particle size of not greater than 50  $\mu\text{m}$  and is used in an adequate amount, usually about 0.1 to 0.5 part by weight per part by weight of the resulting granular preparation.

The terminology "melt coating" as used in the invention means a technique comprising mixing the particles prepared by melt granulation with a finely powdered coating agent and heating the mixed powder in a fluidized bed system at or above the melting point of the low-melting oily substance, thereby to make the low-melting oily substance melt and bleed on the surface of the particles and to adhere the coating agent around the particles with using the stickiness of the molten oily substance (see *Ryushi Sekkei to Seizai Gijutsu*, pp. 132-134, Yakugyo Jihosha (Oct. 30, 1994)).

Melt coating in the invention can be carried out by mixing the particles prepared by melt granulation as described above with a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound and, if desired, a finely powdered diluent, heating the mixed powder at or above the melting point of the low-melting oily substance while fluidizing, tumbling or agitating thereby to adhere the polymeric compound around the particles to form a coating layer comprising the low-melting oily substance, the polymeric compound and, if used, the diluent.

Sufficient effects of melt coating can be expected by using the heating conditions and the granulation time similar to those employed in the melt granulation.

Cooling after melt coating gives a granular preparation as an objective product.

The powdered materials used in the invention, i.e., the powdered low-melting oily substance, the powdered medicine, the powdered diluent, and the powdered polymeric compound, are prepared by grinding the raw material

by means of a generally employed pulverizer, such as a ball mill or a jet mill, and sieving the powder to obtain particles of desired size, if necessary.

The particle size of the prepared granular preparation can be made more uniform by passing through a sieve of desired mesh.

Mixing of the resulting granular preparation with an appropriate glidant and/or a coating agent can provide a granular preparation having a greater effect on preventing of caking. Usable glidants include talc, silicic acid anhydride, magnesium aluminometasilicate, a mixture thereof and the like. Usable coating agents include, titanium oxide, magnesium oxide, a mixture thereof and the like. The glidant and/or coating agent are usually used in an amount of 1 to 5% by weight based on the total weight of thus prepared granular preparation. The particle size of the glidant agent or the coating agent is in accordance with the standard of commercially available glidant agents or coating agent, and such size is usually in the range of 0.001 to 75  $\mu\text{m}$  in the form of a particle size.

#### BEST MODE FOR CARRYING OUT INVENTION

The present invention will now be illustrated in greater detail with reference to Reference Examples and Examples.

#### REFERENCE EXAMPLE 1

Into a fluidized bed granulator (Glat WSG-5) were put 1.2 kg of Nefilacetam (average particle size: 50  $\mu\text{m}$  or less), 1.08 kg of talc (particle size: 100  $\mu\text{m}$  or less), 0.534 kg of lactose (particle size: 250  $\mu\text{m}$  or less), 0.27 kg of corn starch (particle size: 125  $\mu\text{m}$  or less), and 0.846 kg of glycerol monostearate (average particle size: 100 to 200  $\mu\text{m}$ ), and the mixed powder was fluidized under heating at an inlet air temperature of 90° C. to granulate. After cooling, the particles were passed through a sieve having an opening size of 500  $\mu\text{m}$  to obtain particles (fine granules).

The resulting particles weighing 3.275 kg were put in a fluidized bed granulator together with 1.650 kg of talc (particle size: 100  $\mu\text{m}$  or less) and fluidized while heating at an inlet air temperature of 90° C. for about 20 minutes until all the talc powder adhered to the particles. The hot air was displaced with room air by operating the damper to cool the coated particles to 40° C. to obtain a granular preparation (fine granules).

#### EXAMPLE 1

The particles obtained by melt granulation before melt coating in Reference Example 1 were subjected to melt coating in the same manner as in Reference Example 1 except for replacing part of the talc powder with ethyl cellulose (average particle size: 10  $\mu\text{m}$  or less) in an amount of 2 to 50% by weight based on the total coating agent to obtain a granular preparation (fine granules).

Each of the granular preparations prepared in Reference Example 1 and Example 1 were evaluated in terms of caking, masking in the mouth, and resolution (T75%) in accordance with the following test methods. The caking was observed with the naked eye (Table 1).

In Table 1, "+" is caking, "±" is partial caking, and "-" is no caking.

TABLE 1

Effect of Ethyl Cellulose on Prevention of Caking of Nefilacetum Fine Granules (1 month)						
Reference Example 1	Example 1A	Example 1B	Example 1C	Example 1D	Example 1E	
Ethyl Cellulose Content (wt %)	0	2	5	10	20	50
25° C., 75%*	-	-	-	-	-	-
30° C., 92%*	±	-	-	-	-	-
40° C., 75%*	+	-	-	-	-	-
50° C.	+	-	-	-	-	-

\*\*: humidity

It is seen from Table 1 that ethyl cellulose exhibits a preventive effect on caking irrespective of its content in the coating agent.

A sample preparation weighing 0.75 g was kept in the month, and the time until bitterness was felt was measured to obtain an average ( $n=6$ ) (in the table, the figures in the parentheses are the minimum and the maximum in each run). A resolution test was conducted according to Japanese Pharmacopoeia, General Test Methods, Resolution Test Method (2). Water was used as a test fluid. An aliquot of the test fluid was taken after 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40 and 60 minutes from the start of the test, and the absorbance was measured to obtain the rate of resolution of Nefilacetam. The time required for the rate of resolution reached 75% (T75%) was calculated (Table 2).

kg of talc, 1.176 kg of lactose, and 0.924 kg of glycerol monostearate (average particle size: 100 to 200  $\mu\text{m}$ ), and the mixed powder was fluidized under heating at an inlet air temperature of 90° C. to granulate. After cooling, the particles were passed through a sieve having an opening size of 500  $\mu\text{m}$  to obtain granules (fine granules).

The resulting granules weighing 3.5 kg were put into a fluidized bed granulator together with 1.5 kg of talc and fluidized while heating at an inlet air temperature of 90° C. for about 15 minutes until all the talc powder adhered to the particles. The hot air was displaced with room air by operating the damper to cool the coated particles to 40° C. to obtain a granular preparation (fine granules).

The respective particle sizes of the talc and lactose used above were same as used in Reference Example 1.

TABLE 2

Masking Time and Resolution Time (T75%) of Nefilacetum Fine Granules						
Reference Example 1	Example 1A	Example 1B	Example 1C	Example 1D	Example 1E	
Ethyl Cellulose Content (wt %)	0	2	5	10	20	50
Masking Time (sec)	20 (15-24)	25.1 (19-31)	27.5 (20-36)	29.6 (20-38)	28.0 (18-35)	27.5 (15-35)
Elution Time (min) (T75%)	7.2	7.5	7.7	8.9	13.0	13.2

As is shown in Table 2, the masking time gradually increases with an increase in ethyl cellulose content. As for the resolution time (T75%), the change is very small with the ethyl cellulose content increasing up to 10%, while showing an increasing tendency with the ethyl cellulose content increasing over 10%.

#### EXAMPLE 2

The granular preparation obtained in Example 1A weighing 988 g was thoroughly mixed with 12 g of a 9:1 (by weight) mixture of talc and silicic anhydride to prepare a preparation containing a fluidizing agent.

#### REFERENCE EXAMPLE 2

Into a fluidized bed granulator (FLO-5 type) were put 0.6 kg of Levofloxacin (average particle size: 20  $\mu\text{m}$  or less), 1.5

#### EXAMPLE 3

The particles obtained by melt granulation before melt coating in Reference Example 2 were subjected to melt coating in the same manner as in Reference Example 2 except for replacing part of the talc powder with ethyl cellulose (average particle size: 10  $\mu\text{m}$  or less) in an amount of 11.7% by weight, based on the total coating agent to obtain a granular preparation (fine granules).

Each of the granular preparations prepared in Reference Example 2 and Example 3 was evaluated in terms of masking in the mouth and resolution (T75%) in the same manner as described above. Table 3 shows the minimum and the maximum masking time until bitterness is felt and also shows the time required for the rate of resolution reached 75% (Table 3).

TABLE 3

Masking Time and Elution Time (T75%) of Levofloxacin Fine Granules		
	Reference Example 2	Example 3
Ethyl Cellulose Content (wt %)	0	11.7
Masking Time (sec)	20-40	30-50
Resolution Time (min) (T75%)	4.3	7.4

## EXAMPLE 4

The granular preparation obtained in Example 3 weighing 967 g was mixed with 33 g of a 10:1 (by weight) mixture of silicic anhydride and talc (average particle size of the mixture: 50  $\mu\text{m}$  or less) to prepare a preparation containing a glidant. The resulting preparation was sealed in a bottle.

The resulting preparations sealed in a bottle were evaluated in terms of caking in accordance with the following test method.

## Caking test

Twenty grams of the resulting sample was sealed in a bottle standardized as No. 5, kept under the conditions shown in Table 4 below, and cooled to room temperature (one hour at room temperature). The results obtained are shown in Table 4 below, in which:

- +: caking . . . whole or partial amount of tested sample was remaining in the bottle even after the bottle was turned upside down.
- $\pm$ : partially caking . . . no remaining test sample in the bottle, however, some agglomerates were absorbed in the dropped sample after the bottle was turned upside down.
- : no caking . . . no remaining test sample in the bottle and no agglomerates in the dropped sample after the bottle was turned upside down.

TABLE 4

Caking of Levofloxacin Fine Granules		
	Reference Example 2	Example 4
Ethyl Cellulose Content (wt %)	0	11.7
40° C. $\times$ 1 month	+	-
50° C. $\times$ 2 weeks	+	-
60° C. $\times$ 1 week	+	-

## EXAMPLE 5

The granular preparation obtained in Example 3 weighing 959.5 g was mixed with 40.5 g of a 20.5:20 (by weight) mixture of titanium oxide and silicic anhydride (average particle size of the mixture: 50  $\mu\text{m}$  or less) to prepare a preparation containing a glidant and a coating agent. The obtained preparation was sealed in a bottle and kept under the conditions shown in Table 5 below. The caking of the preparation was evaluated. The results are shown in Table 5 below.

TABLE 5

	Conditions	Example 5
5	40° C. $\times$ 2 months	-
	50° C. $\times$ 2 months	-
	60° C. $\times$ 1 week	-

## EXAMPLE 6

15 Into a fluidized bed granulator (FLO-5 type) were put 1.2 kg of Nefilacetam (average particle size: 50  $\mu\text{m}$  or less), 0.87 kg of talc, 0.534 kg of lactose, 0.27 kg of corn starch (particle size: 125  $\mu\text{m}$  or less), 0.846 kg of glycerol monostearate (average particle size: 100 to 200  $\mu\text{m}$ ) and 0.12 kg of croscarmellose sodium (particle size: 250  $\mu\text{m}$  or less), and the mixed powder was fluidized under at an inlet air temperature of 90° C. to granulate. After cooling, the particles were passed through a sieve having an opening size of 500  $\mu\text{m}$  to obtain particles (fine granules).

20 The resulting particles weighing 3.2 kg were put in a fluidized bed granulator together with 1.65 kg of talc and 0.035 kg of ethyl cellulose (average particle size: 10  $\mu\text{m}$  or less) and fluidized while heating at an inlet air temperature of 90° C. for about 20 minutes until all the talc and ethyl cellulose adhered to the particles.

25 The hot air was displaced with room air by operating the damper to cool the coated particles to 40° C. to obtain a granular preparation (fine granules).

30 Thus obtained granular preparation weighing 980 g was mixed with 20 g of a 15:5 (by weight) mixture of titanium oxide and silicic anhydride (average particle size of the mixture: 50  $\mu\text{m}$  or less) to prepare a preparation containing a glidant and a coating agent. Twenty grams of the resulting preparation was sealed in a bottle standardized as No. 5, kept 35 under the conditions shown in Table 4 below. The respective particle sizes of the talc and lactose used above were same as used in Reference Example 1.

35 The caking of the preparation was evaluated in the same manner as in Example 4. The results are shown in Table 6 below.

TABLE 6

	Caking of Nefilacetam Fine Granules	
	Condition	Example 6
45	40° C. $\times$ 75% * $\times$ 1 month	-
	30° C. $\times$ 92% * $\times$ 1 month	-
	50° C. $\times$ 2 months	-
50	60° C. $\times$ 1 week	-

## INDUSTRIAL APPLICABILITY

55 As described above, the granular preparation of the present invention exhibits excellent properties with respect to preventing of caking, masking of the unpleasant taste of a medicine in the mouth, release of the medicine, appearance, hardness, stability, and the like. Additionally, the present invention is advantageous in that:

60 (1) Unlike the conventional masking particles, there is no need of separately preparing a binding solution or a coating composition. Therefore, the production time can be greatly shortened, and granular preparation of constant quality can 65 be produced in good yield by the use of a simple apparatus without requiring strict and complicated manufacturing conditions.

(2)

No solvent is used. Therefore, the problems arising from the use of an organic solvent are not involved in terms of safety, hygiene, environmental pollution, and remaining of a solvent in the product. The stability of the medicine is not impaired.

(3)

The particle size of the product can easily be controlled by varying the particle size of the low-melting oily substance. For example, in using glycerol monostearate having an average particle size of 150 to 250  $\mu\text{m}$  in melt granulation, fine granules having a particle size of 250 to 500  $\mu\text{m}$  is obtained; in using glycerol monostearate having an average particle size of 300 to 850  $\mu\text{m}$ , granules having a particle size of 500 to 1400  $\mu\text{m}$  are obtained.

(4)

The masking properties and the release of the medicine can be controlled by adjusting the amount of the low-melting oily substance or the hydrophobic and oil-absorbing high polymeric compound or the kind or amount of the diluent.

What is claimed is:

1. A granular preparation comprising core granular particles prepared by melt granulation of a powdered low-melting oily substance and a powdered medicine, and melt coating the core granular particles with a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound.
2. A process for producing a core granular particle preparation comprising melt granulating a powdered low-melting oily substance and a powdered medicine and coating the resulting core granular particles with a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing high polymeric compound by melt coating.
3. A granular preparation as claimed in claim 1, wherein said low-melting oily substance is a fat or an oil.
4. A granular preparation as claimed in claim 3, wherein said fat or oil is glycerol monostearate.

5. A granular preparation as claimed in claim 1, wherein said hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound is ethyl cellulose.

6. A granular preparation as claimed in any of claims 3, 4 and 5, wherein said medicine is Nefilacetam.

7. A granular preparation as claimed in any of claims 3, 4 and 5, wherein said medicine is Levofloxacin.

8. A granular preparation as claimed in any of claims 1, 3, 4, and 5, wherein said low-melting oily substance has an average particle size of 100 to 850  $\mu\text{m}$ .

9. A granular preparation as claimed in claim 8, wherein said medicine has an average particle size of not greater than 50  $\mu\text{m}$ .

10. A mixture comprising:

a granular preparation comprising core granular particles prepared by melt granulation of a powdered low-melting oily substance and a powdered medicine, the core granular particles being coated with a finely powdered hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound by melt coating; and

15 a glidant and/or a coating agent.

11. A mixture as claimed in claim 10, wherein said medicine is Nefilacetam, said low-melting oily substance is glycerol monostearate, said hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound is ethyl cellulose, said glidant is silicic acid anhydride and said coating agent is titanium oxide.

12. A mixture as claimed in claim 10, wherein said medicine is Levofloxacin, said low-melting oily substance is glycerol monostearate, said hydrophobic and oil-absorbing polymeric compound is ethyl cellulose, said glidant is silicic acid anhydride and said coating agent is titanium oxide.

13. A granular preparation according to claim 6, wherein said low-melting oily substance has an average particle size of 100 to 850  $\mu\text{m}$ .

14. A granular preparation according to claim 7, wherein said low-melting oily substance has an average particle size of 100 to 850  $\mu\text{m}$ .

\* \* \* \* \*

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**